

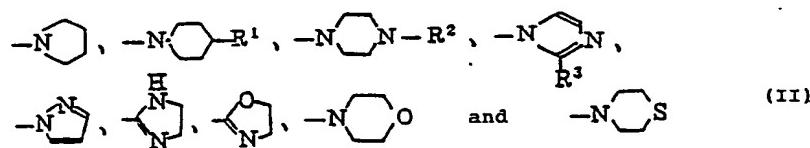
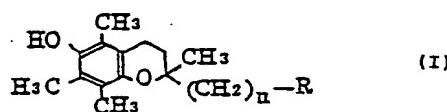


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 國際特許分類 ⁴ C07D 311/72	A1	(II) 國際公開番号 WO 87/05020
		(43) 國際公開日 1987年8月27日 (27.08.87)
(21) 國際出願番号 (22) 國際出願日 (31) 優先権主張番号	PCT/JP87/00106 1987年2月18日(18.02.87) 特願昭61-38081	藤田芳司 (FUJITA, Yoshiji)(JP/JP) 〒710 岡山県倉敷市昭和2丁目2番30号 Okayama, (JP)
(32) 優先日	特願昭61-290782 1986年2月21日(21.02.86) 1986年12月5日(05.12.86)	山原株二 (YAMAHARA, Jboji)(JP/JP) 〒520 滋賀県大津市高砂町23番9号 Shiga, (JP)
(33) 優先権主張国 (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 株式会社 クラレ (KURARAY CO., LTD.)(JP/JP)	JP 〒710 岡山県倉敷市酒津1621番地 Okayama, (JP)	丸山裕 (MARUYAMA, Yutaka)(JP/JP) 〒871 大分県中津市大字島田180-18号 Oita, (JP)
吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) (JP/JP)		寺沢道夫 (TERASAWA, Michio)(JP/JP) 〒871 大分県中津市中央町2丁目5番18号 Oita, (JP)
〒541 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地 Osaka, (JP)		越智宏 (OCHI, Hiroshi)(JP/JP) 〒358埼玉県入間市原町屋1-4-17 キヤツスル入間302号 Saitama, (JP)
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 江尻勝司 (EZIRI, Katsushi)(JP/JP)		田原哲治 (TAHARA, Tetsuya)(JP/JP) 〒871 大分県中津市大字一ヶ松59-17 Oita, (JP)
〒701-02 岡山県岡山市藤田1478番地 Okayama, (JP)		(74) 代理人 弁理士 高島一 (TAKASHIMA, Hajime)
金平浩一 (KANEHIRA, Koichi)(JP/JP)		〒541 大阪府大阪市東区平野町4丁目53番地3 ニューライフ平野町406号 Osaka, (JP)
〒710 岡山県倉敷市酒津青江山2047① Okayama, (JP)		(81) 指定国 BE(欧洲特許), CH(欧洲特許), DE(欧洲特許), FR(欧洲特許), GB(欧洲特許), IT(欧洲特許), NL(欧洲特許), SE(欧洲特許), U.S.
塩野万蔵 (SHIONO, Manzo)(JP/JP)		添付公開書類
〒710 岡山県倉敷市昭和2丁目2番34号 Okayama, (JP)		国際調査報告書

(54) Title: 3,4-DIHYDRO-2H-BENZOPYRAN DERIVATIVES AND THEIR MEDICINAL USE

(54)発明の名称 3 - 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾビラン誘導体及びその医薬用途

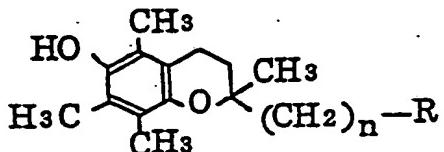


(57) Abstract

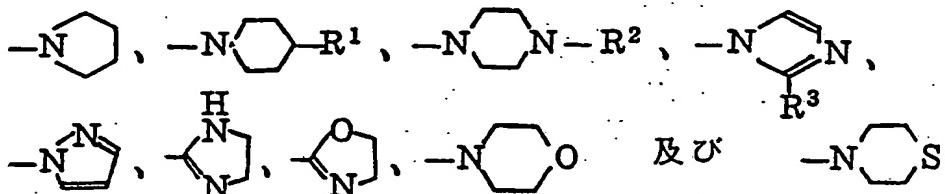
3,4-Dihydro-2H-benzopyran derivatives represented by general formula (I), (wherein n represents an integer of 0, 2 or 3, R represents a nitrogen-containing heterocyclic group selected from among (II), R¹ and R² each represents a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, aralkyl, arylalkenyl, aryl or acyl group, and R³ represents a hydrogen atom or an alkyl group) and pharmacologically acceptable salts thereof. These compounds have an activity of inhibiting 5-lipoxygenase, anti-allergic effect, anti-histaminic effect, effect of preventing peroxidation of lipid, effect of inhibiting platelet aggregation, etc. and are useful as drugs for treating bronchial asthma, allergic disease, immune disease, inflammatory disease, Psoriasis vulgaris, brain blood trouble, ischemic disease, thrombosis, etc. Use of the compounds as drugs is also disclosed.

(57) 要約

一般式



(式中、nは1、2又は3の整数を表わし、Rは



から成る群から選ばれる含窒素複素環基を表わし、ここでR¹及びR²はそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリール基若しくはアシル基を表わし、R³は水素原子又はアルキル基を表わす)

で示される3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

当該化合物は5-リボキシゲナーゼ作用阻害活性、抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、脂質過酸化防止作用、血小板凝集抑制作用などを有し、気管支喘息、アレルギ性疾患、免疫性疾患、炎症性疾患、乾癬、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症などとして有用である。

本発明は当該化合物およびその医薬用途に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	CA	カボン	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	IT	イタリー	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴー	LI	リビテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TC	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	NG	マダガスカル		
FI	フィンランド	NL	マリー		

明 細 書

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体及びその医薬用途

技術分野

本発明は医薬として有用なクロマン骨格を有する新規な化合物及びその医薬用途に関する。

背景技術

従来、クロマン骨格を有する化合物の中にはいくつかの薬理作用を有する化合物があることが見出されている。例えば、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチル-6-(2-グアニジノエトキシ)クロマンは血圧降下作用を有しており (Cesk. Farm., 第29巻、第5号、第125頁(1980年)参照)、また2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル2-(2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチル-6-クロマニルオキシ)イソブチレート、2-(2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチル-6-クロマニルオキシ)イソブチルニコチネートなどはコレステロール低下作用を有している (特開昭55-94382号公報参照)。さらにクロマン骨格を有するビタミンEは生体内における種々の生理作用に関与していることが知られている。

近年、アラキドン酸から5-リポキシゲナーゼの作用によりロイコトリエン類が生成し、これらのロイコトリエン類がアレルギー発症因子となることが解明されて以来、5-リポキシゲナーゼ作用阻害剤についての研究が活発化してきた。3-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール (BW755C)などのピラゾール誘導体にリポキシゲナーゼ作用

阻害活性のあることが報告されたが (Biochem. Pharmacol., 第28巻、第1959頁 (1979年) 参照)、これらのピラゾール誘導体の酵素選択性は低い。一方、(12-ヒドロキシ-5, 9-ドデカジイントリメチルベンゾキノン (AA-861) は 5-リポキシゲナーゼの作用を選択的に阻害し、ロイコトリエンの生成を抑制することが報告されており (Biochim. Biophys. Acta, 第713巻、第470頁 (1982年) 参照)、臓器梗塞などの炎症反応の治療薬剤として有望視されている。

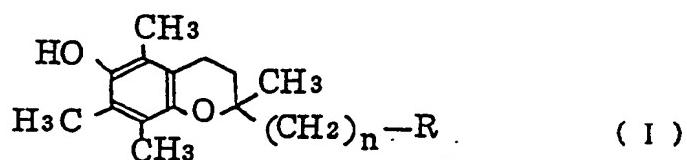
前述のようにアレルギー性の疾患であるアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎の発症にはアラキドン酸から 5-リポキシゲナーゼの作用によって生成するロイコトリエン C₄ (LTC₄)、ロイコトリエン D₄ (LTD₄)などのロイコトリエン類が重要な因子として関与していることから、5-リポキシゲナーゼを失活させ、その作用を阻害する活性を有する薬剤の出現が強く望まれているのが現状である。

しかし、本発明の目的は、優れた 5-リポキシゲナーゼ作用阻害活性を有し、かつ安全性の高いクロマン骨格を有する新規な化合物を提供するにあり、また 5-リポキシゲナーゼ作用阻害活性に加えて抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、脂質過酸化防止作用、血小板凝集抑制作用などの薬理作用をも有する新規な化合物を提供するにある。

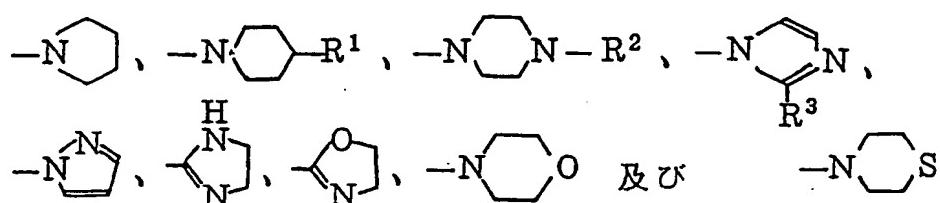
本発明の他の目的は当該新規な化合物を含む医薬組成物及び当該新規な化合物を投与することによる各種疾患の治療方法を提供するにある。

発明の開示

本発明によれば、上記の目的は、①一般式



(式中、nは1、2又は3の整数を表わし、Rは

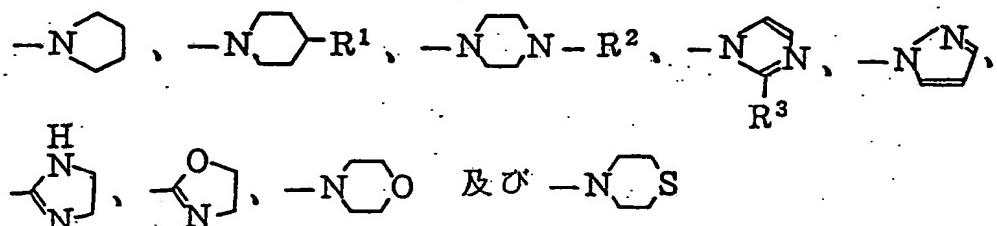


から成る群から選ばれる含窒素複素環基を表わし、ここでR¹及びR²はそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリール基若しくはアシル基を表わし、R³は水素原子又はアルキル基を表わす)

で示される3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体及びその薬理学的に許容される塩〔以下、これらの化合物を3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)と総称することもある〕、②治療上有効な量の3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)の少なくとも一種と医薬上許容される添加剤とからなる医薬組成物及び③治療上有効な量の3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)の少なくとも一種を投与することよりなる5-リポキシゲナーゼ作用、アレ

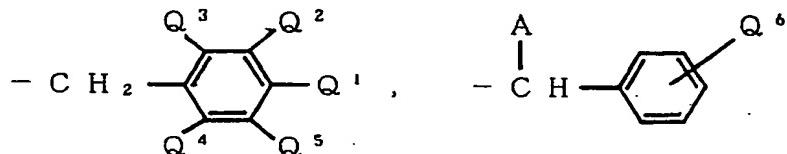
ルギー作用、ヒスタミン作用、脂質過酸化作用及び血小板凝集作用のうちの少なくとも一種に起因する疾病を治療する方法を提供することによって達成される。

上記一般式(I)においてRが表わす含窒素複素環基を次に詳しく説明する。含窒素複素環基は前記のとおり、

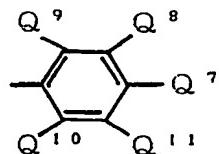


から成る群から選ばれる。ここで、R¹ 及び R² はそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリール基若しくはアシル基を表わす。アルキル基はその炭素数が 1 ~ 18、好ましくは 1 ~ 6 であり、直鎖状、分岐状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、t-ベンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどであり、これらのアルキル基が有する置換基の代表例としてはヒドロキシリ基などが挙げられる。アラルキル基のアリール部分は単環状、縮合環状（例、フェニル基、ナフチル基等）のいずれでもよく、またアルキル部分はその炭素数が 1 ~ 6、特に 1 又は 2 であることが好ましく、かかるアラルキル基の代表例としてはベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基などが挙げられ、また

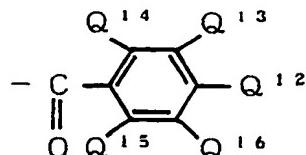
置換基を有していてもよいアラルキル基のなかで特に置換基を有していてもよいベンジル基は次式で示される 2 つのタイプに分けられる。



アリールアルケニル基のアリール部分は単環状、縮合環状（例、フェニル基、ナフチル基等）のいずれでもよく、またアルケニル部分はその炭素数が 1 ~ 6、特に 3 であることが好ましい。アリールアルケニル基の代表例としてはシンナミル基などが挙げられる。アリール基は単環状、縮合環状のいずれでもよく、その代表例としてはフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、また置換基を有していてもよいアリール基のなかで特に置換基を有していてもよいフェニル基は次式で示される。



さらにアシル基の代表例としてはベンゾイル基、フェニルアセチル基、シンナモイル基、ナフトイル基などの芳香族アシル基；ピリジンカルボニル基、フランカルボニル基、チオフェンカルボニル基などの複素環アシル基などが挙げられ、また置換基を有していてもよいアシル基のなかで特に置換基を有していてもよいベンゾイル基は次式で示される。



上記式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及び Q^5 はそれぞれ水素原子；フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどのアルキル基（特に、炭素数1～18、就中炭素数1～6）；トリフルオロメチル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシル基（特に、炭素数1～6、就中炭素数1～4）；アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどの低級アルキル基（特に、炭素数1～6）で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；及びフェノキシ基からなる群から選ばれる基を表わす。

Q^6 は水素原子；フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子；又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシル基（特に、炭素数1～6、就中炭素数1～4）を表わす。Aはピリジル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表わし、ここで置換基としては Q^6 と同一又は異なるハロゲン原子又は低級アルコキシル基を表わす。 Q^7 、 Q^8 、 Q^9 、 Q^{10} 及び Q^{11} はそれぞれ水素原子；フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどのアルキル基（特に、

炭素数 1 ~ 1 8、就中炭素数 1 ~ 6) ; トリフルオロメチル基; メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシル基(特に、炭素数 1 ~ 6、就中炭素数 1 ~ 4) ; アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどの低級アルキル基(特に、炭素数 1 ~ 6)で置換されていてもよいアミノ基; ニトロ基; シアノ基; 及びフェノキシ基からなる群から選ばれる基を表わす。Q¹²、Q¹³、Q¹⁴、Q¹⁵及びQ¹⁶はそれぞれ水素原子; フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子; メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*t*-ペニチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどのアルキル基(特に、炭素数 1 ~ 1 8、就中炭素数 1 ~ 6); トリフルオロメチル基; メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシル基(特に、炭素数 1 ~ 6); アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどの低級アルキル基(特に、炭素数 1 ~ 6)で置換されていてもよいアミノ基; ニトロ基; シアノ基; 及びフェノキシ基からなる群から選ばれる基を表わす。R³は水素原子; 又はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ヘptaデシルなどのアルキル基(特に、炭素数 1 ~ 1 7、就中炭素数 1 ~ 1 1)を表わす。

一般式(I)で示される 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピ

ラン誘導体の代表例として次の化合物を挙げることができる。

- (1) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(1-ピロリジニル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (2) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-モルホリノエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (3) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-チオモルホリノエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (4) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(3-チオモルホリノプロピル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (5) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (6) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (7) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-メチルピペリジノ)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (8) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(1-(4-メチルピペラジニル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン

- (9) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (10) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-(4-ベンジルピペラジニル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (11) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(1-(4-ベンジルピペラジニル)プロピル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (12) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(1-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (13) 3, 4-ジヒドロ-2-[3-(1-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (14) 2-[2-(1-(4-(α -(4-クロロフェニル)ベンジル)ピペラジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (15) 2-[3-(1-(4-(α -(4-クロロフェニル)ベンジル)ピペラジニル)プロピル)-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (16) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-(4-(α -(4-メトキシフェニル)ベンジル)ピペラジニ

- 10 -

ル]) エチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(17) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 - (4 - (α - (2 - ピリジル) ベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(18) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - (1 - (4 - (α - (2 - ピリジル) ベンジル) ピペラジニル)) プロピル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(19) 2 - (2 - (1 - (4 - (α - (4 - ブロモフェニル) ベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(20) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2 H - ベンゾピラン

(21) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (3 - (1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル)) プロピル) - 2 H - ベンゾピラン

(22) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2 H - ベンゾピラン

- (23) 2 - [2 - (1 - (4 - ベンゾイルピペラジニル)) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (24) 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 - [2 - (1 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) ピペラジニル)) エチル] - 2 H - ベンゾピラン
- (25) 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 - [3 - (1 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) ピペラジニル)) プロビル] - 2 H - ベンゾピラン
- (26) 2 - [2 - (1 - (4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジニル)) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (27) 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (1 - (4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジニル)) エチル] - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (28) 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - [2 - (1 - (4 - (α - (4 - フルオロフェニル) ベンジル) ピペラジニル)) エチル] - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (29) 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - [2 - (1 - (4 - (4 - ジメチルアミノベンジル) ピペラジニル)) エチル] - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (30) 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (1 -

- 12 -

(1 H - イミダゾリル)]'エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラ
メチル - 2 H - ベンゾピラン

(31) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (1 -
(1 H - イミダゾリル)] プロピル] - 2, 5, 7, 8 - テト
ラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(32) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ピペリ
ジノエチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾ
ピラン

(33) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -
ピペラジニル) エチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2
H - ベンゾピラン

(34) 2 - (2 - (1 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) ピペ
ラジニル)] エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ
- 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(35) 2 - (3 - (1 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) ピペ
ラジニル)] プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ
- 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(36) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (1 -
(4 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジニル)] エチル)
- 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(37) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 -
フェニルピペリジノ) エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチ
ル - 2 H - ベンゾピラン

(38) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 -
(4 - メトキシフェニル) ピペリジノ) エチル] - 2, 5, 7,

8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(39) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -
(4 - フェニルピペラジニル)) エチル) - 2, 5, 7, 8 -
テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(40) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -
(4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジニル)) エチル) -
2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(41) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (2 -
ウンデシルイミダゾール - 1 - イル) エチル) - 2, 5, 7,
8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(42) 2 - (2 - (4 - シンナモイルピペラジン - 1 - イル)
エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7,
8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(43) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (4 -
(4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(44) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (4 -
フェニルアセチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2, 5,
7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(45) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (4 -
ニコチノイル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2, 5, 7,
8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(46) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (1 - イミダ
ゾリル) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベン
ゾピラン

- (47) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(オキサゾリン-2-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (48) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (49) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(イミダゾリン-2-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (50) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (51) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(2, 4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (52) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(3, 4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (53) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (54) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(プロモベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン

- (55) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (56) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-テニルピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (57) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (58) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(1-ナフチルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (59) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(2-ナフチルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (60) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-ニコチニルピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (61) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(4-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (62) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-シンナミルピペラジン-1-イル)エチル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (63) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(2-ナフトイル)

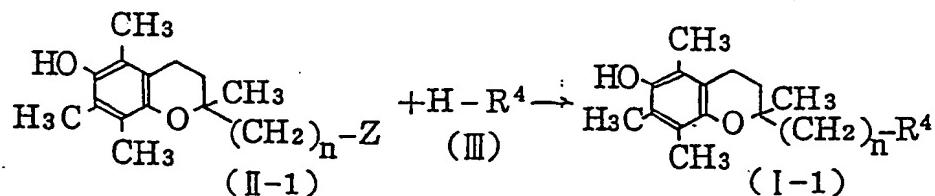
- ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (64) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(4-シアノベン
ゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-
2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (65) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(4-トリフルオ
ロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-
ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピ
ラン
- (66) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(2-フェニルエ
チル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2,
5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (67) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(4-ジメチルア
ミノベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒド
ロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (68) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(1-ナフトイル)
ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (69) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-テノイルピペラジ
ン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-
テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (70) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(3-クロロベン
ジル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2,
5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (71) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(2-クロロベン

ジル) ピペラジン-1-イル] エチル]-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン

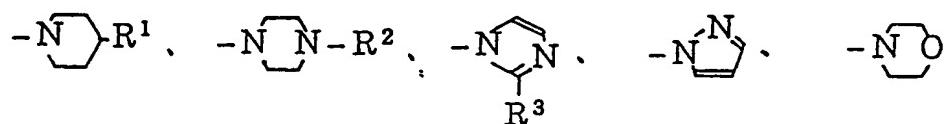
一般式（I）で示される 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラノ誘導体の薬理学的に許容される塩としては塩酸、硫酸などの鉱酸の塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸の塩；酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸などの有機カルボン酸の塩などが挙げられる。

一般式 (I) で示される 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体は例えば次の方法 (i) ~ (iv) により製造することができる。

(i)



(式中、 n は前記定義のとおりであり、 R^4 は $-N$ 

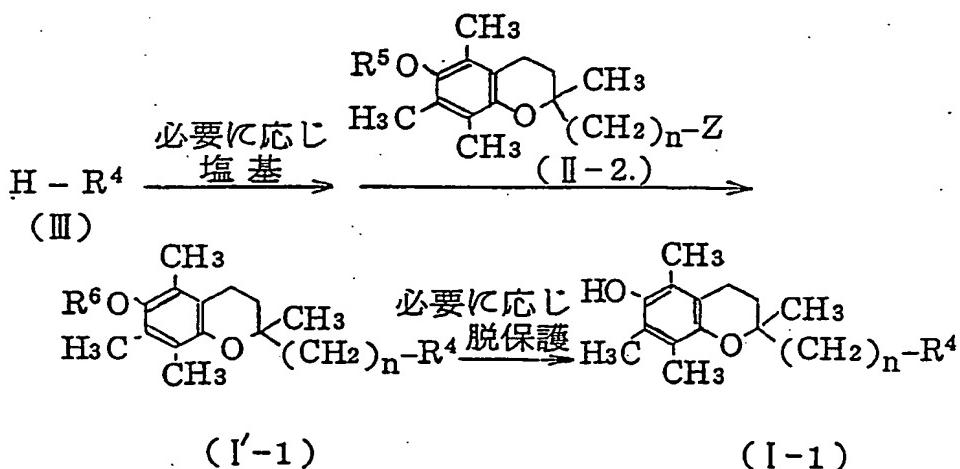


又は $-N$ (S)で示される含窒素複素環基を表わし、ここでR¹、R²及びR³は前記定義のとおりであり、Zは反応活性な原子又は基、例えば塩素、臭素などのハロゲン原子；メタンスルホニルオキシなどの低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアレン

スルホニルオキシ基などを表わす)

すなわち、一般式(II-1)で示される化合物と該化合物1モルに対して約1~20モルの一般式(III)で示される含窒素複素環化合物とをトルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒の存在下又は不存在下に約50~250℃、好ましくは約80~200℃の範囲の温度で反応させることにより、一般式(I-1)で示される3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を製造することができる。

(ii)

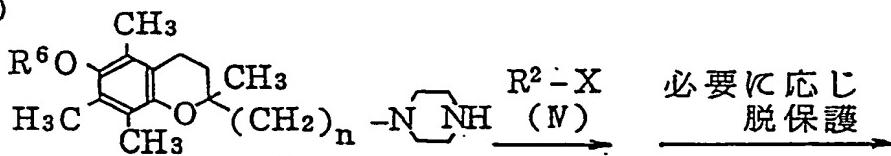


(式中、n、R⁴及びZは前記定義のとおりであり、R⁵はベンジル、アセチル、ベンゾイルなどの水酸基の保護基を表わし、R⁶は水素原子又はR⁵と同一の水酸基の保護基を表わす)

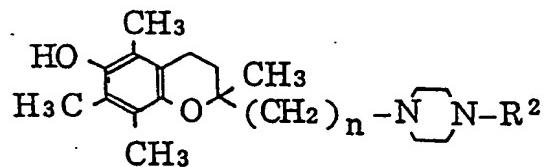
すなわち、一般式(II-2)で示される化合物と該化合物1モルに対して約1~20モルの一般式(III)で示される含窒素複素環化合物該化合物とをトルエン、キシレン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒の存在下若しくは不存在

下に約50～250℃、好ましくは約80～200℃の範囲の温度で反応させるか、又は一般式(Ⅲ)で示される含窒素複素環化合物に該含窒素複素環化合物1モルに対して約0.5～1モルのn-ブチルリチウム、水素化ナトリウムなどの塩基をトルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、-78℃～約100℃、好ましくは約-20℃～+80℃の範囲の温度で反応させたのち、該含窒素複素環化合物に対して約0.1～1モル当量の一般式(Ⅱ-2)で示される化合物を約-20℃～+100℃、好ましくは約0～80℃の範囲の温度で反応させる。次いで、必要に応じて一般式(I'-1)で示される生成物から水酸基の保護基を常法に従い脱離することにより、一般式(I-1)で示される3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を製造することができる。

(iii)



(I'-2)



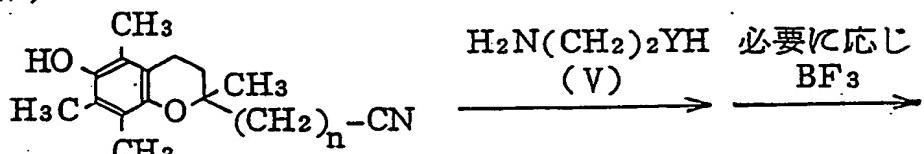
(I-2)

(式中、n、R²及びR⁶は前記定義のとおりであり、Xはハロゲン原子を表わす)

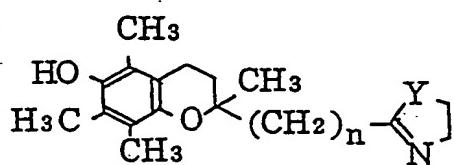
すなわち、一般式(I'-2)で示される化合物と一般式(IV)で示されるハロゲン化物とをトルエン、ベンゼン、塩化メチレン、1,2-ジクロルエタンなどの不活性溶媒中、ビリジン、トリ

エチルアミン、炭酸カリウムなどの塩基の存在下又は不存在下に約-20℃～+150℃、好ましくは約0～80℃の範囲の温度で反応させたのち、必要に応じて生成物から水酸基の保護基を常法に従い脱離することにより、一般式(I-2)で示される3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を製造することができる。

(iv)



(II-3)



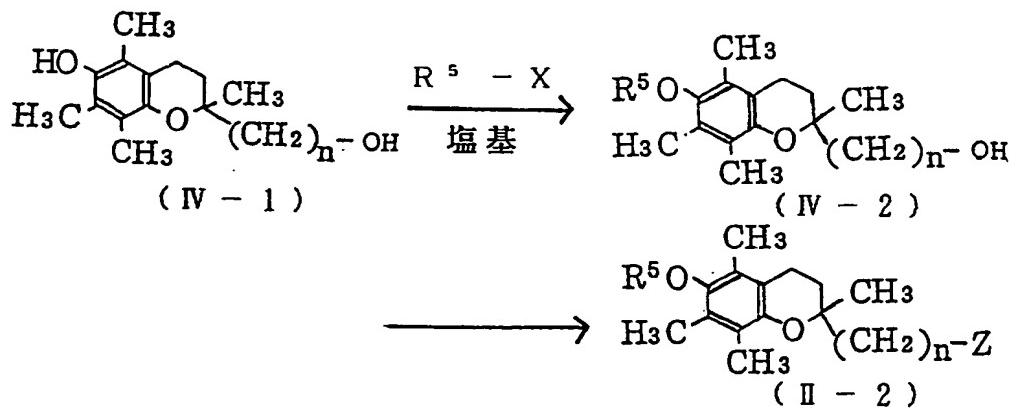
(式中、nは前記定義のとおりであり、Yは-O-又は-NH-で示される基を表わす)

すなわち、一般式(II-3)で示されるニトリルと該ニトリルに対して約1～3モル当量の一般式(V)で示される置換エチルアミンとを、該ニトリルに対して約0.01～0.1モル当量の塩化亜鉛、塩化第二スズ、塩化第二鉄などのルイス酸の存在下に約150～250℃の範囲の温度で反応させたのち、必要に応じてさらに生成物をジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどの不活性溶媒中、約等モル量の三フッ化ホウ素と加熱還流することにより、一般式(I-3)で示される3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を製造することができる。

きる。

上記の方法 (i) ~ (iv) で得られた反応混合物からの一般式 (I) で示される 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体の分離、精製は一般有機合成反応により得られる生成物の反応混合物からの分離、精製に用いられる方法により同様に行われる。

一般式 (I) で示される 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体はクロマン骨格の 2 位に不斉炭素原子を有しており、その不斉炭素原子に基づく 2 種の光学異性体（対掌体）を有する。また、当該 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体が不斉炭素原子を 2 個以上有する場合にはこれらの不斉炭素原子に由来するジアステレオマーを有する。これらの異性体はそれぞれ文献公知の対応する一般式 (IV-1) で示される光学活性な化合物を原料として用い、常法により一般式 (IV-2) で示される化合物を経由して前記の一般式 (II-2) で示される化合物に変換したのち、前記 (ii) の方法に従って反応及び分離、精製を行うことにより取得することができる [Helvetica Chimica Acta, 第 62 卷、第 2384 頁 (1979 年); J. Org. Chem., 第 41 卷、第 3505 頁 (1976 年) 等参照]。



(式中、n、R⁵、X及びZは前記定義のとおりである)

一般式(I)で示される3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体の薬理学的に許容される塩は通常の塩生成反応に従って一般式(I)で示される3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体と所望の酸とから容易に製造される。

以下、本発明の3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)についての5-リボキシゲナーゼ作用阻害活性、SRS-A関与アナフィラキシー性気道収縮に対する作用、抗ヒスタミン作用、脂質過酸化防止作用及び血小板凝集抑制作用の試験及びそれらの結果を示す。

なお、表中の被検化合物欄における、たとえば化合物(3)は、前記に代表例として挙げた71個の各化合物群の冒頭に示した番号(3)の化合物を意味し、他の化合物番号もこれに準ずる。

試験例 1

5-リボキシゲナーゼ作用阻害活性

試験

越智らの方法 (J. Biol. Chem., 第258巻、第5754～5758頁 (1983年) 参照) に準じて、モルモット腹腔多形核白血球105,000×g上清画分を調製し、アラキドン酸からの5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(5-HETE)産生能を測定した。

体重約500gの雄性モルモットに1/10量(10ml/100g体重)の2%カゼイン溶液を腹腔内注射し、16～18時間後に開腹し、腹腔内浸出液を採取し、次いで10mMリン酸緩衝液(pH 7.4)を含む生理食塩水で2回腹腔内を洗浄した。得

られた浸出液と洗浄液を集め、 $150 \times g$ で5分間遠心し、沈渣に0.2%食塩水を加え、低張処理をして混入した赤血球を溶血させた。これに1.6%食塩水を加えて等張に戻してから同様に遠心し、50 mM Hepes緩衝液(pH 8.0)に懸濁後、超音波処理(Branson sonifier, model 185)を行った。 $10,000 \times g$ で10分間遠心し、その上清をさらに $105,000 \times g$ で60分間遠心分離し、得られた上清を5-リポキシゲナーゼ画分とし、使用まで-70°Cにて凍結保存した。

反応液は、50 mM Tris-塩酸緩衝液(pH 7.3)中に、5-リポキシゲナーゼ画分(0.5 mg蛋白)、 $3.4 \mu M$ [$1-^{14}C$]アラキドン酸(40 nCi、Amersham International)、1 mM 塩化カルシウム、2 mM のATP及び1 mM グルタチオンを含み、全量を0.2 mlとした。ジメチルスルホキシドに溶解した被検化合物と上清画分を30°C、2分間プレインキュベーションした後、 ^{14}C -アラキドン酸を添加し、30°C、3分間インキュベーションした。0.4 M クエン酸溶液 $20 \mu l$ を加えて反応を停止させ、反応生成物をエチルエーテル1 mlにて抽出した後、無水硫酸ナトリウム0.5 gを混和し軽く遠心した。その上清0.6 mlを別の試験管に移し、乾固後、クロロホルム-メタノール(2:1)50 μl に溶解し、シリカゲルプレート(Whatman, LK₅DF)にスポットした。プレートには予め標準品のアラキドン酸、プロスタグランジンB₂、5-及び12-HETEをマーカーとしてスポットした。エチルエーテル-石油エーテル-酢酸(85:15:0.1)の展開溶媒を用いて薄層クロマトを行い、リニア・アナライザー(Berthold, model LB282)により5-HET

E生成量を求めた。

結果

被検化合物の5-リポキシゲナーゼ阻害作用を5-HETE產生に対する50%抑制濃度 (IC_{50} , μM) で求め、結果を第1表にまとめた。

第1表

被検化合物	5-リポキシゲナーゼ阻害能 IC_{50} (μM)
化合物(3)	0.2
化合物(5)	0.1
化合物(10)	0.4
化合物(14)	0.2
化合物(17)	0.05
化合物(22)	0.2
化合物(23)	0.3
化合物(24)	0.3
化合物(26)	0.07
化合物(30)	0.2
化合物(34)	0.03
化合物(39)	0.09
化合物(46)	0.3
化合物(47)	0.2
B W 755 C	2.5
カフェー酸	75

第1表から明らかなように、本発明の化合物はいずれも対照薬のB.W.755C、カフェー酸に比べ顕著に優れた5-リボキシゲナーゼ作用阻害活性を示した。

試験例 2

SRS-A関与アナフィラキシー性気道収縮に対する作用 試験及び結果

本発明化合物のSRS-A関与アナフィラキシー性気道収縮に対する作用をコンチエットとレスラーの方法 (Naunyn Schmiederbergs Arch. Exp. Pathol. Pharmak., 第195巻、第71頁(1940年)参照) を改変して試験した。すなわち、体重350~450gの雌性モルモットに生理食塩液に溶解した10%卵白アルブミン1mlをそれぞれ腹腔内投与及び皮下投与して感作させた。感作して20~25日後、この感作動物にウレタン1.5g/kgを腹腔内投与して麻酔した後、背位に固定し、気管を切開してカニューレを挿入した。人工呼吸を50 strokes/分の割合で陽圧的に行い、気道への送気圧は気管カニューレに接続した圧トランスジューサーを介してオシログラフ上に記録した。基線が一定した後、メピラミン2.5mg/kg、インドメタシン1mg/kg及びプロプラノロール0.05mg/kgをそれぞれ総頸静脈から投与し、3分後に被検化合物を総頸静脈から投与した。次いで、2分後に卵白アルブミン1.0mg/kgを総頸静脈から投与してアナフィラキシー性気管支収縮を惹起させ、気道抵抗の上昇を10~15分測定した。クレンメで気道を完全に閉塞したときの送気圧を最大収縮(100%)とし、気道収縮率(%)を求めた。結果を対照群の気道収縮に対する被検化

物の抑制率(%)で表わすと、化合物(30)は1mg/kgの投与量で52%の抑制率を、また3mg/kgの投与量で64%の抑制率をそれぞれ示した。

試験例 3

抗ヒスタミン作用

試験

本発明化合物の抗ヒスタミン作用をファン・ロッサムの方法(Arch. Int. Pharmacodyn Ther., 第143巻、第299頁(1963年)参照)により行った。すなわち、常法により雄性モルモット回腸標本を作成し、空気を通した37℃のタイロード液を満たしたマグヌス管に懸垂し、ヒスタミンによる収縮を累積的に等張性ヘルベルを介して記録した。被検化合物を試験3分前にタイロード液に添加し、競合的拮抗作用及び非競合的拮抗作用を pA_2 及び $pD^{\prime}2$ として求めたところ、それぞれ $pA_2 = 6.28$ 、 $pD^{\prime}2 = 4.24$ であった。

結果

被検化合物の pA_2 及び $pD^{\prime}2$ を求めた結果を第2表にまとめた。

第2表

被検化合物	pA_2	$pD^{\prime}2$
化合物(26)	6.28	4.24
化合物(52)	6.23	4.91
化合物(54)	6.12	4.66
化合物(66)	6.76	4.71

試験例 4

脂質過酸化防止作用試験

本発明化合物の脂質過酸化防止作用を島田及び安田の方法 (Biochim. Biophys. Acta, 第 489 卷、第 163 頁 (1977 年) 参照) により行った。すなわち、体重 200 g 前後の雄性ラットを用い、常法により肝ミクロソーム懸濁液を調製し、これをアスコルビン酸 100 μ M 及び硫酸第一鉄 20 μ M の存在下に、37 °C で 60 分間インキュベーションした後、生成したマロンジアルデヒドの量をチオバルビツール酸法により測定した。被検化合物はインキュベーション前に添加した。

結果

被検化合物の脂質過酸化防止作用を対照群のマロンジアルデヒド生成に対する 50 % 抑制濃度 ($I C_{50}$, μ M) で求め、結果を第 3 表にまとめた。

第 3 表

被検化合物	脂質過酸化防止作用 $I C_{50}$ (μ M)
化合物(1)	0.3
化合物(3)	0.1
化合物(5)	0.2
化合物(8)	0.3
化合物(10)	0.1

(第3表の続き)

化合物(14)	0.1
化合物(17)	0.1
化合物(22)	0.1
化合物(23)	0.1
化合物(24)	0.1
化合物(26)	0.05
化合物(30)	0.3
化合物(31)	0.3
化合物(33)	0.3
化合物(34)	0.03
化合物(36)	0.1
化合物(39)	0.05
化合物(41)	0.1
化合物(42)	0.1
化合物(43)	0.1
化合物(44)	0.1
化合物(45)	0.3
化合物(46)	0.1
化合物(47)	0.1
化合物(48)	0.3
化合物(49)	0.3
化合物(51)	0.1

(第3表の続き)

化合物(52)	0.1
化合物(54)	0.1
化合物(58)	0.1
化合物(63)	0.03
化合物(64)	0.1
化合物(65)	0.03
化合物(66)	0.1
化合物(67)	0.03
化合物(68)	0.03
化合物(69)	0.1
化合物(70)	0.1
化合物(71)	0.1

第3表から明らかなように、本発明の化合物は優れた脂質過酸化防止作用を示した。

試験例 5

血小板凝集抑制作用

試験及び結果

(i) 試験管内血小板凝集に対する作用

ウサギから血液を採取し、1/10量の3.8%クエン酸ナトリウム溶液を混和した。このクエン酸添加血液を200×gで10分間遠心分離することにより、血小板に富んだ血漿を得た。このようにして得た血小板に富んだ血漿に被検化合物を加え、

37°Cで2分間保持した後、アラキドン酸 $2.5 \times 10^{-4} M$ （最終濃度）を加え、血小板凝集を起こさせ、ボーン型6チャンネル凝集測定装置（J. Physiology, 第168巻、第178~195頁（1963年）参照）により測定した。対照群に対する化合物(30)の50%抑制濃度 ($I_{C_{50}}$, $\mu g/ml$) を求めたところ、0.11 $\mu g/ml$ であった。

(ii) 生体外血小板凝集に対する作用

被検化合物を3匹のウサギに経口投与した。投与前及び1時間後、血液を採取し、1/10量の3.8%クエン酸ナトリウム溶液を混和した。このクエン酸添加血液を200×gで10分間遠心分離することにより、血小板に富んだ血漿を得た。アラキドン酸 $2.5 \times 10^{-4} M$ （最終濃度）を加え、血小板凝集を起こさせ、前記方法に記載されているものと同一の凝集測定装置により測定した。被検化合物投与前に対する抑制率（%）を求めたところ、化合物(30)は100mg/kg経口投与で41±17%の抑制率を示した。

このように本発明の3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)はヒトをはじめとするウマ、ウシ、ブタ、イヌ、マウス、ラット、モルモット等の動物に対して顕著な5-リポキシゲナーゼ作用阻害活性、抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、脂質過酸化防止作用、血小板凝集抑制作用を有する。

また本発明の3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)は低毒性であり、例えば本発明の化合物(5)及び(30)の急性毒性値 (LD_{50} , dd系雄性マウス) は経口投与で $>1,000 mg/kg$ であり、また腹腔内投与で $>300 mg/kg$ であった。

以上、明らかにしたように、本発明の 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類 (I) はヒトをはじめとするウマ、ウシ、ブタ、イヌ、マウス、ラット、モルモット等の動物の気管支喘息、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎など）、免疫性疾患（自己免疫不全症、感染症など）、炎症性疾患（関節リウマチ、強直性脊椎炎など）、乾癬、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症などの各種疾患に対する治療薬として有用である。

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類 (I) の投与量は疾病、患者の重篤度、薬物に対する忍容性などにより異なるが、通常成人1日あたり5～2000mg、好ましくは50～600mgの量であり、これを1回又は分割して投与するのがよい。投与に際しては投与ルートに適した任意の形態をとることができる。

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類 (I) は任意慣用の製剤方法を用いて投与用に調製することができる。従って、本発明は少なくとも1種の3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類 (I) を含有する医薬組成物をも包含するものである。このような組成物は任意所要の製薬用担体、賦形剤等の医薬上許容される添加剤等を使用して慣用の手段によって調製される。

この組成物が経口用製剤である場合には、該製剤は消化管からの吸収に好適な形態で提供されるのが望ましい。経口投与の錠剤及びカプセルは単位量投与形態であり、結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラカント、ポリビニルピロリドンなど；賦形薬、例えば乳糖、とうもろこ

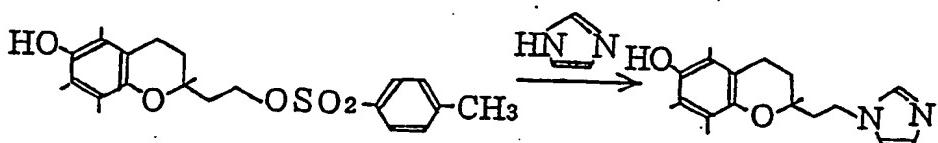
し澱粉、りん酸カルシウム、ソルビット、グリシンなど；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど；崩壊剤、例えば馬鈴薯澱粉など；又は許容し得る湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムなどのような慣用の賦形剤を含有していてもよい。錠剤は当業界において周知の方法でコーティングしてもよい。経口用液体製剤は水性又は油性懸濁剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってもよく、あるいは使用する前に水又は他の適当なビヒクルで再溶解させる乾燥生成物であってもよい。このような液体製剤は普通に用いられる添加剤、例えば懸濁化剤、例えばソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂など；乳化剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、アラビアゴムなど；非水性ビヒクル、例えばアーモンド油、分別ココナット油、油性エステル、プロピレングリコール、エチルアルコールなど；防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸などを含有してもよい。

また注射剤を調製する場合には、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

以下に、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

なお、以下の記載において C D C 1 3 は C D C ₂₃ を、 d 6 - D M S O は d ₆ - D M S O を、 C D 3 O D は C D ₃ O D を、 D 2 O は D ₂ O を意味する。

実施例 1



窒素雰囲気下、トルエン 60 ml とイミダゾール 1.5 g とからなる溶液に 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 3.0 g (7.44 mmole) の 10% トルエン溶液を室温下に滴下し、滴下終了後、30 分間加熱還流した。冷却後、得られた反応液を重曹水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル層を 2 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-[1-(1H-イミダゾリル)]エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(30))を 2.0 g 得た。収率 89.7%。

F D 質量スペクトル: [M] ⁺ 300

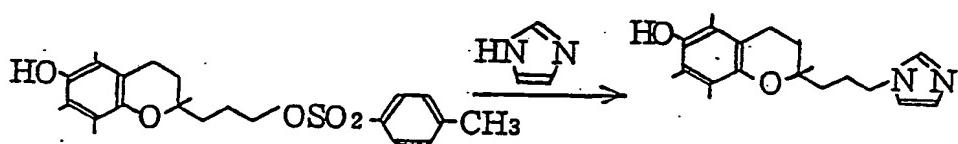
¹H - N M R スペクトル (90 MHz) δ_{CDCl₃}:

1.20(s, 3H), 1.70(t, J=8Hz, 2H),

- 34 -

1.86~2.23(m, 11H), 2.57(t, J=8Hz, 2H),
 3.30(br. s, 1H), 4.07(t, J=8Hz, 2H),
 6.83(d, J=2Hz, 1H), 6.97(d, J=2Hz, 1H),
 7.43(s, 1H)

実施例 2



実施例 1において 3, 4 -ジヒドロ -6 -ヒドロキシ -2 -[2 - (p -トルエンスルホニルオキシ) エチル] -2, 5, 7, 8 -テトラメチル -2 H -ベンゾピランの代わりに 3, 4 -ジヒドロ -6 -ヒドロキシ -2 -[3 - (p -トルエンスルホニルオキシ) プロピル] -2, 5, 7, 8 -テトラメチル -2 H -ベンゾピランを 7.4 4 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、下記の物性を有する 3, 4 -ジヒドロ -6 -ヒドロキシ -2 -[3 - (1 - (1 H -イミダゾリル)) プロピル] -2, 5, 7, 8 -テトラメチル -2 H -ベンゾピラン [化合物(31)] を 2.0 g 得た。収率 85.6 %。

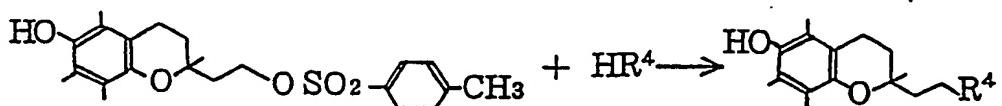
F D 質量スペクトル： [M]⁺ 314

¹H - NMR スペクトル (90 MHz) δ_{ppm} :

1.21(s, 3H), 1.45~1.80(m, 4H),
 1.86~2.25(m, 11H), 2.60(t, J=8Hz, 2H),
 3.50(br. s, 1H), 4.05(t, J=8Hz, 2H),

6.83(d, J=2Hz, 1H), 6.97(d, J=2Hz, 1H),
7.43(s, 1H)

実施例 3 ~ 5



実施例 1において、イミダゾール 1.5 g の代わりに 4-ベンジルピペリジン 1.4 g、4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル) ピペラジン 2.6 g 又はピペラジン 3.2 g を用いる以外は実施例 1と同様に反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン〔化合物(5)〕、3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-[2-[1-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)ピペラジニル]エチル]-2H-ベンゾピラン〔化合物(22)〕及び 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン〔化合物(33)〕を得た。生成物の収率及び物性値を第4表に示す。

第4表

生 成 物

実施例

番号	化合物 番号	収率 (%)	¹ H-NMRスペクトル (90MHz) δ _{CHEM}	FD質量 スペクトル
3	(5)	6.6.6	1.16(s, 3H), 1.20~1.90(m, 10H), 1.95~2.20(m, 9H), 2.25~3.00(m, 9H), 3.22~4.00(br, s, 1H), 6.96~7.36(m, 5H)	(M) ⁺ 407
4	(22)	7.0.2	1.15(s, 3H), 1.57~1.85(m, 4H), 1.93~2.15(m, 9H), 2.26~2.67(m, 12H), 3.42(s, 2H), 3.82(s, 9H), 4.05~4.63(br, s, 1H), 6.59(d, J=10Hz, 1H), 6.94(d, J=10Hz, 1H)	(M+1) ⁺ 499
5	(33)	6.6.5	1.20(s, 3H), 1.54~1.86(m, 4H), 1.96~2.25(m, 10H), 2.25~2.66(m, 8H), 2.75~2.98(m, 4H), 4.10~4.50(br, s, 1H)	(M+1) ⁺ 319

実施例 6 ~ 1 1

実施例 1においてイミダゾール 1.5 g (0.22 mole) の代わりにモルホリン、4-メチルピペリジン、ピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン又は4-(4-メトキシフェニル)ピペラジンをそれぞれ 0.22 mole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第 5 表に示す。

第 5 表

生 成 物			
実施例	番号	化合物 番号	収率 (%)
			F D 質量スペクトル
6	(2)	6 3. 9	(M + 1) ⁺ 3 2 0
7	(7)	6 7. 1	(M + 1) ⁺ 3 3 2
8	(32)	6 5. 0	(M + 1) ⁺ 3 1 8
9	(37)	6 4. 6	(M + 1) ⁺ 3 9 4
10	(38)	5 9. 7	(M + 1) ⁺ 4 2 4
11	(40)	5 5. 6	(M + 1) ⁺ 4 2 5

実施例 1 2 ~ 1 5

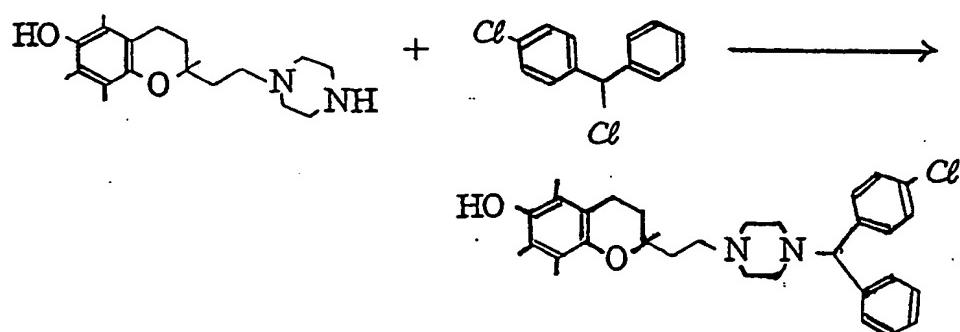
実施例 2においてイミダゾール 1.5 g (0.22 mole) の代わ

りにチオモルホリン、4-ベンジルビペリジン、4-ベンジルビペラジン又は4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ビペラジンをそれぞれ0.22 mole用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第6表に示す。

第6表

実施例 番号	化合物 番号	收率 (%)	F D 質量スペクトル
1 2	(4)	6 5.3	(M + 1) ⁺ 3 5 0
1 3	(6)	7 3.5	(M + 1) ⁺ 4 2 2
1 4	(11)	7 7.2	(M + 1) ⁺ 4 2 3
1 5	(21)	6 8.1	(M + 1) ⁺ 5 1 3

実施例 1 6



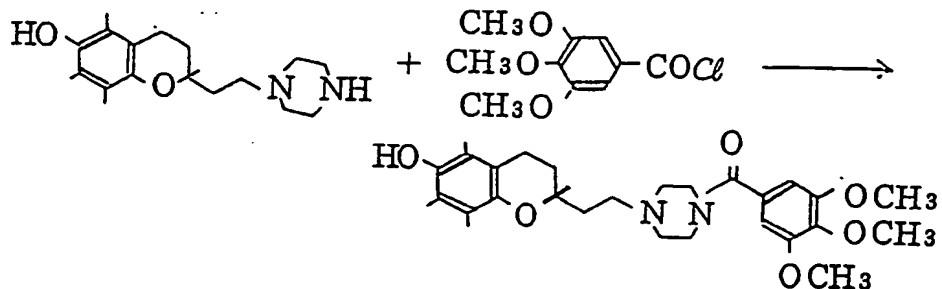
実施例 5において得られた 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(1-ピペラジニル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 5.4 g、 α -(4-クロロフェニル)ベンジルクロリド 4.23 g 及びトルエン 100 ml からなる混合液を 16 時間加熱還流した。得られた反応液を冷却したのち、重曹 1.57 g を溶解した水 50 ml を加えて分液し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層及び抽出液を合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 2-(2-(1-(α -(4-クロロフェニル)ベンジル)ピペラジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(14))を 1.0 g 得た。

¹H-NMR スペクトル (90 MHz) $\delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$:

1.22(s, 3H), 1.55~1.88(m, 4H),
1.95~2.20(m, 9H), 2.25~2.70(m, 12H),
3.40~4.70(br. s, 1H), 4.18(s, 1H),
7.08~7.45(m, 9H)

FD 質量スペクトル: [M + 1]⁺ 519

実施例 17



実施例 5において得られた 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 5.5 g、ピリジン 1.5 g 及び 1, 2-ジクロルエタン 60 ml からなる溶液に、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド 4.4 g を加え、室温で一夜攪拌した。得られた反応液を重曹水にあけ、1, 2-ジクロルエタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したのち、エタノールで再結晶することにより、下記の物性を有する 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-[2-[1-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペラジニル]エチル]-2H-ベンゾピラン(化合物(24))を 3 g 得た。

¹H-NMR スペクトル (90 MHz) δ_{ppm} :

1.20(s, 3H), 1.60~1.89(m, 4H),
 1.95~2.20(m, 9H), 2.26~2.72(m, 8H),
 3.40~3.75(m, 4H), 3.85(s, 9H),
 4.10~4.80(br, s, 1H), 6.60(s, 2H)

FD 質量スペクトル : [M + 1]⁺ 513

実施例 18 ~ 20

(イ) 実施例 2においてイミダゾール 1.5 g (0.22 mole) の代わりにピペラジン 0.22 mole を用いる以外は同様に反応及び分離操作を行うことにより、3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2, 5, 7,

8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピランを 2.14 g 得た。収率 87.0 %。

(ロ) 実施例 16において 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (1 - ピペラジニル) エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン 5.4 g (17 mmole) の代わりに上記 (イ) において得られた 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピランを 17 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、対応する 2 - [3 - (1 - [4 - (α - (4 - クロロフェニル) ベンジル) ピペラジニル]) プロピル] - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン [化合物(15)] を得た。生成物の収率及び物性値を第 7 表に示す。

(ハ) 上記 (ロ) において α - (4 - クロロフェニル) ベンジルクロリド 4.23 g (17.8 mmole) の代わりにベンズヒドリルクロリド又は α - (2 - ピリジル) ベンジルクロリドをそれぞれ 17.8 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第 7 表に示す。

第 7 表

生 成 物			
実施例			
番号	化合物	収率	F D 質量スペクトル
		(%)	
1 8	(15)	4 8. 2	(M + 1) ⁺ 5 3 3
1 9	(13)	4 4. 1	(M + 1) ⁺ 4 9 9
2 0	(18)	3 7. 4	(M + 1) ⁺ 5 0 0

実施例 2 1 ~ 2 7

実施例 1 6において α - (4-クロロフェニル) ベンジルクロリド 4.23 g (17.8 mmole) の代わりにベンズヒドリルクロリド、 α - (4-メトキシフェニル) ベンジルクロリド、 α - (4-ブロモフェニル) ベンジルクロリド、3, 4, 5-トリメトキシベンジルクロリド、4-メトキシベンジルクロリド、 α - (4-フルオロフェニル) ベンジルクロリド又は4-ジメチルアミノベンジルクロリドをそれぞれ 17.8 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第 8 表に示す。

第 8 表

実施例	生 成 物			
	番号	化合物 番号	収率 (%)	F D 質量スペクトル
2 1	(12)		2 3. 5	[M + 1] 4 8 5
2 2	(16)		3 1. 6	[M + 1] 5 1 5
2 3	(19)		3 5. 7	[M + 1] 5 6 3
				5 6 5
2 4	(20)		4 5. 2	[M + 1] 4 9 9
2 5	(27)		3 8. 4	[M + 1] 4 3 9
2 6	(28)		2 6. 1	[M + 1] 5 0 3
2 7	(29)		2 5. 0	[M + 1] 1 5 2

実施例 2 8 及び 2 9

(イ) 実施例 1 7において 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-ヘキサ-(1-ピペラジニル)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 5. 5 g (17. 3 mmole) の代わりに 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[(3-(1-ピペラジニル)プロピル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 17. 3 mmole を用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、対応する 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-

- 44 -

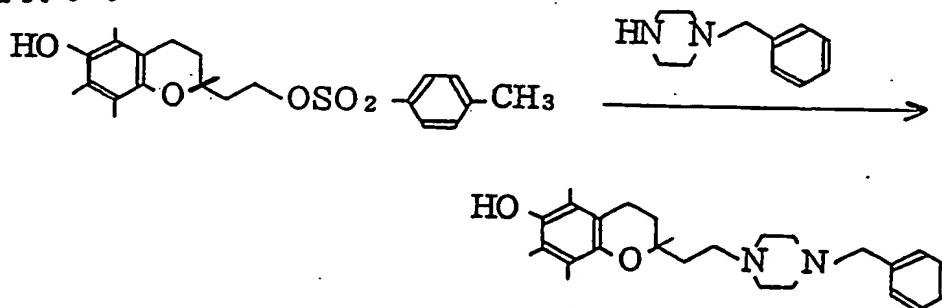
3 - [1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) ピペラジニル)] プロピル] - 2 H - ベンゾピラン [化合物(25)] を得た。生成物の収率及び物性値を第 9 表に示す。

(ロ) 上記 (イ) において 3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイルクロリド 4.4 g (17.3 mmole) の代わりに 4 - クロルベンゾイルクロリドを 17.3 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、対応する 2 - [3 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジニル)] プロピル] - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン [化合物(35)] を得た。生成物の収率及び物性値を第 9 表に示す。

第 9 表

生 成 物			
実施例	番号	化合物	取率 (%)
			F D 質量スペクトル
2 8	(25)		7 8.9
2 9	(35)		7 5.1

実施例 3 0



窒素雰囲気下、トルエン 100 ml、1-ベンジルピペラジン 10.8 g 及び 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル)-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 8.2 g (20.3 mmole) からなる溶液を 3.5 時間加熱還流した。得られた反応液を水にあけ、トルエンで抽出した。トルエン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより低沸点物を減圧下に留去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-ベンジルピペラジニル)エチル)-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(10))を 3.5 g 得た。収率 42.2%。

F D 質量スペクトル: [M]⁺ 408

¹H-NMR スペクトル (90 MHz) δ_{C6D6TMS}:

1.15(s, 3H), 1.53~1.80(m, 4H),
1.97~2.14(m, 9H), 2.26~2.65(m, 12H),
3.37(s, 2H), 4.40~5.10(br, s, 1H),
7.20(s, 5H)

実施例 3-1 ~ 3-6

実施例 3-0において 1-ベンジルピペラジン 10.8 g (61.4 mmole) の代わりにチオモルホリン、1-フェニルピペラジン、ピロリジン、1-メチルピペラジン、1-(4-クロロベンジル)ピペラジン又は 2-ウンデシルイミダゾールをそれぞれ 61.4 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラ

ン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第10表に示す。

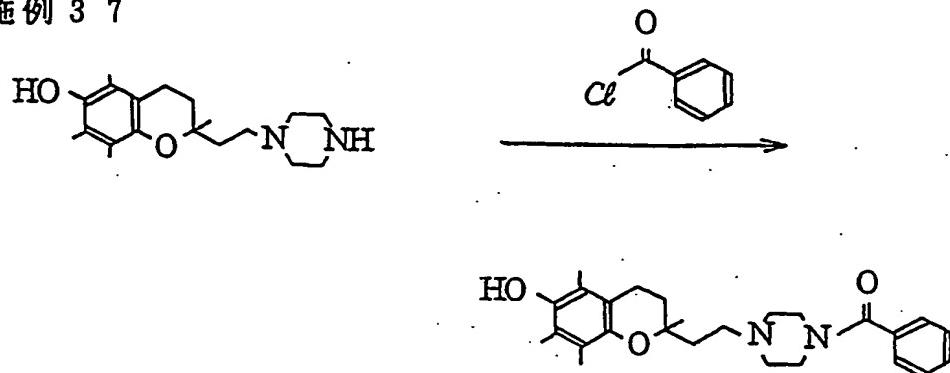
第10表

実施例		生 成 物		
番号	化合物 番号	收率 (%)	¹ H-NMRスペクトル (90MHz) δ ppm	F D 質量 スペクトル
3 1	(3)	28.8	1.15(s, 3H), 1.55~2.16(m, 13H), 2.36~2.76(m, 12H), 4.03~4.81(br, s, 1H)	[M]+ 335
3 2	(39)	84.7	1.21(s, 3H), 1.65~1.94(m, 4H), 1.97~2.23(m, 9H), 2.43~2.75(m, 8H), 3.05~3.30(m, 4H), 4.02~4.72(br, s, 1H), 6.76~7.38(m, 5H)	[M]+ 394
3 3	(1)	38.1	1.18(s, 3H), 1.59~1.95(m, 8H), 1.95~2.23(m, 9H), 2.36~2.85(m, 8H), 4.35~5.50(br, s, 1H)	[M]+ 303

(第10表の続き)

3 4	(8)	4 3. 2	1.25(s, 3H), 1.53~1.80(m, 4H), 1.90~2.10(m, 9H), 2.19(s, 3H), 2.26~2.63(m, 12H), 3.73~4.57(br, s, 1H)	〔M〕 332
3 5	(26)	3 9. 0	1.26(s, 3H), 1.53~1.84(m, 4H), 1.96~2.13(m, 9H), 2.24~2.63(m, 12H), 3.36(s, 2H), 3.70~4.60(br, s, 1H), 7.17(s, 4H)	〔M〕 442
3 6	(41)	2 3. 1	0.81(t, J=6Hz, 3H), 1.19(s, 13H), 1.24(s, 3H), 1.30~1.75(br, s, 1H), 1.61~1.87(m, 4H), 2.01~2.14(m, 5H), 2.33~2.69(m, 4H), 3.96(t, J=8Hz, 2H), 6.68(d, J=2Hz, 1H), 6.83(d, J=2Hz, 1H)	〔M〕 454

実施例 37



窒素雰囲気下、1, 2-ジクロルエタン100ml、ピリジン1.49g及び4-[2-(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)エチル]ピペラジン5.0g(15.7mmole)からなる溶液に塩化ベンゾイル2.02gを滴下し、室温で1夜攪拌した。得られた反応液を水にあけ、1, 2-ジクロルエタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより低沸点物を減圧下に留去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する2-[2-[1-(4-ベンゾイルピペラジニル)エチル]-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(23))を4.2g得た。収率63%。

F D 質量スペクトル: [M]⁺ 422

¹H-NMRスペクトル(90MHz) δ_{CDCl₃}:

- 1.16(s, 3H), 1.55~1.84(m, 4H),
- 1.97~2.13(m, 9H), 2.22~2.67(m, 8H),
- 3.23~3.80(m, 4H), 4.65(s, 1H),
- 7.31(s, 5H),

実施例 3 8 ~ 4 3

実施例 3 7において塩化ベンゾイル 2.02 g (14.4 mmole) の代わりに塩化シンナモイル、4-メチルベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、4-メトキシベンゾイルクロリド、塩酸ニコチン酸クロリド又は4-クロロベンゾイルクロリドをそれぞれ 14.4 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第 11 表に示す。

第 11 表

生 成 物				
実施例				
番号	化合物	収率	¹ H-NMRスペクトル (90MHz) δ _{CHEM}	F D 質量 スペクトル
		(%)		
3-3	(42)	77.9	1.20(s, 3H), 1.60~1.90(m, 4H), 2.00~2.20(m, 9H), 2.36~2.71(m, 8H), 3.55~3.83(m, 4H), 4.21~4.56(br. s, 1H), 6.83(d, J=16Hz, 1H), 7.64(d, J=16Hz, 1H), 7.22~7.56(m, 5H)	[M] ⁺ 448

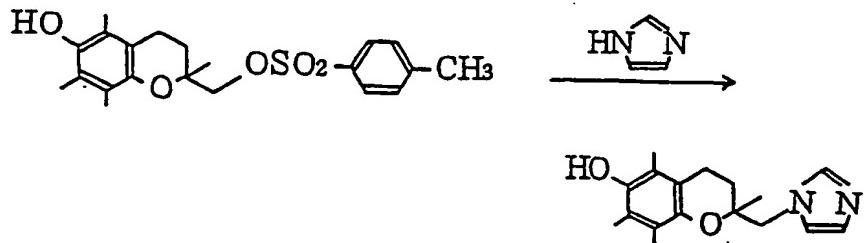
(第 1 表の続き)

3 9	(43)	6 7. 0	1.16(s, 3H), 1.55~1.84(m, 4H), 1.93~2.17(m, 9H), 2.28(s, 3H), 2.30~2.66(m, 8H), 3.26~3.74(m, 4H), 4.64(s, 1H), 7.10(d, J=8Hz, 2H), 7.24(d, J=8Hz, 2H)	(M) 436
4 0	(44)	3 5. 0	1.16(s, 3H), 1.54~1.84(m, 4H), 1.94~2.63(m, 17H), 3.26~3.63(m, 4H), 3.65(s, 2H), 4.33(s, 1H), 7.22(s, 5H)	(M) 436
4 1	(36)	6 3. 2	1.20(s, 3H), 1.55~1.86(m, 4H), 2.00~2.20(m, 9H), 2.30~2.68(m, 8H), 3.43~3.69(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.16~4.53(br. s, 1H),	(M) 452

(第 1 表の続き)

			6.85 (d, J=9Hz, 2H),
			7.33 (d, J=9Hz, 2H)
4 2	(45)	6 5.8	1.20 (s, 3H), [M] [†] 423
			1.60~1.94 (m, 4H),
			2.03~2.26 (m, 9H),
			2.30~2.73 (m, 8H),
			3.30~3.86 (m, 4H),
			4.67 (s, 1H),
			7.23~7.46 (m, 2H),
			7.65~7.85 (m, 1H),
			8.57~8.80 (m, 2H)
4 3	(34)	5 6.2	1.24 (s, 3H), [M] [†] 456
			1.61~1.91 (m, 4H),
			1.98~2.22 (m, 9H),
			2.32~2.76 (m, 8H),
			3.34~3.80 (m, 4H),
			4.30~4.85 (br. s, 1H),
			7.39 (s, 4H)

実施例 4 4



- 52 -

オートクレーブ中でトルエン 100 ml、イミダゾール 3.26 g 及び 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(p-トルエンスルホニルオキシ)メチル-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 18.7 g (49.7 mmole) からなる溶液を 200°C で 4 時間攪拌した。オートクレーブを冷却したのち、得られた反応液を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗滌したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これより低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(1-イミダゾリル)メチル-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン [化合物(46)] を 1.9 g 得た。収率 13.9 %。

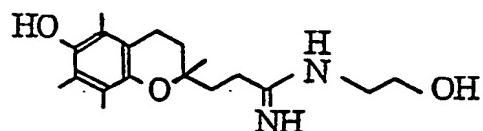
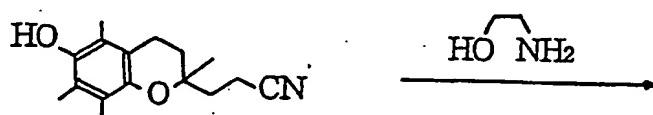
F D 質量スペクトル: (M)⁺ 286

¹H-NMR スペクトル (90 MHz) δ_{CDCl₃}:

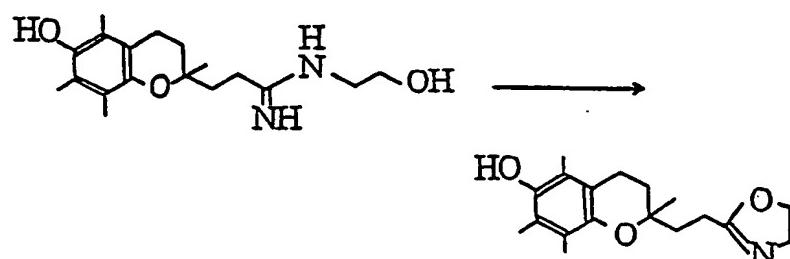
1.09(s, 3H), 1.55~1.80(m, 2H),
1.97~2.19(m, 9H), 2.58(t, J=7Hz, 2H),
3.96(s, 2H), 5.23~5.76(br. s, 1H),
6.87~7.04(m, 2H), 7.43(s, 1H)

実施例 4 5

(イ)



(ロ)



(イ) オートクレーブ中で 2 - (2 - シアノエチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン 5.18 g 、 エタノールアミン 3.05 g 及び 塩化亜鉛 0.14 g からなる溶液を攪拌しながら 200°C で 9 時間反応させた。冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する N - [3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン - 2 - イル) - 1 - イミノプロピル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミンの白色結晶を 4.86 g 得た。収率 80%。

F D 質量スペクトル : [M + 1] 321

¹H - N M R スペクトル (90 MHz) δ_{d6-DMSO} :

1.10(s, 3H), 1.57~1.74(m, 4H),
1.97(s, 6H), 2.01(s, 3H),
2.06~2.14(m, 2H), 2.38~2.51(m, 2H),
2.72(t, J=11Hz, 2H), 3.32(t, J=11Hz, 2H)

(ロ) N - [3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン - 2 - イル) - 1 - イミノプロピル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン 1.43 g と 1 , 4 - ジオキサン 2.0 ml とからなる溶液に三弗

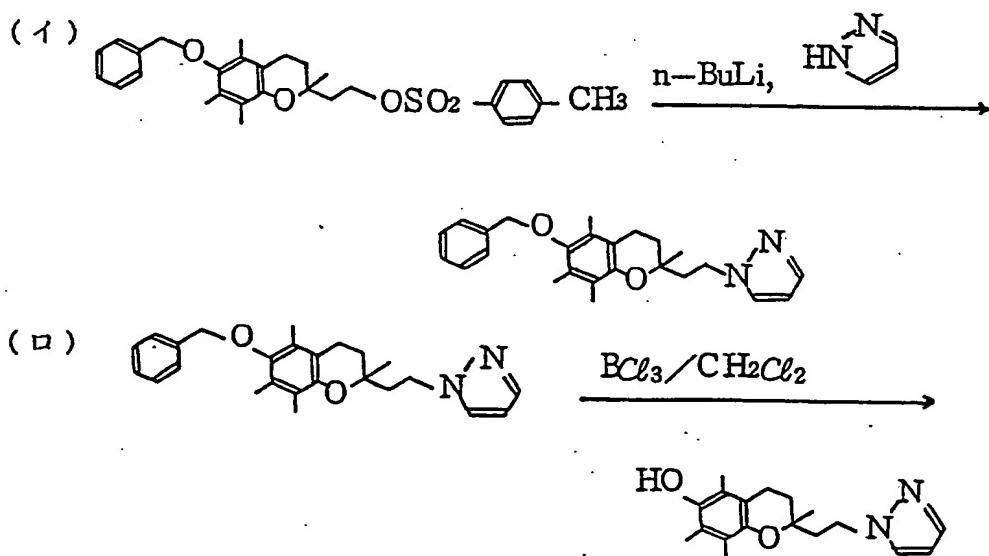
化硼素エーテル錯体 0.7 ml を室温で滴下し、滴下終了後、6 時間加熱還流した。冷却後、反応液を水にあけ、ジクロルメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより減圧下に低沸点物を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにジクロルメタンで再結晶することにより、下記の物性を有する 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(オキサゾリン-2-イル)エチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン〔化合物(47)〕の白色結晶 0.43 g を得た。収率 31%。

F D 質量スペクトル： [M]⁺ 303

¹H-N M R スペクトル (90 MHz) δ_{ppm} :

1.17(s, 3H), 1.65~1.85(m, 4H),
2.04(s, 6H), 2.07(s, 3H),
2.28~2.62(m, 4H), 3.60~3.80(m, 2H),
4.03~4.27(m, 2H)

実施例 4 6



(イ) 窒素雰囲気下、ピラゾール 2.48 g とテトラヒドロフラン 100 ml とからなる溶液を -40 °C の温度に保ちながら、この溶液に n-ブチルリチウムの 15% ヘキサン溶液 18 ml をゆっくりと滴下した。滴下終了後、混合液の温度を室温まで上げ、30 分間攪拌した。次いで、この反応液を氷冷し、これに 3,4-ジヒドロ-6-ベンジルオキシ-2-(2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル)-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンジピラン 15.0 g (30.3 mmole) のテトラヒドロフラン 30 ml の溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、16 時間加熱還流させた。

得られた反応液を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水洗し、さらに飽和食塩水で洗滌したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これより減圧下に低沸点物を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 3,4-ジヒドロ-6-ベンジルオキシ-2-(2-(ピラゾール-1-イル)エチル)-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンジピラン 6.1 g を得た。収率 51.6%。

F D 質量スペクトル: [M]+ 390

¹H-NMR スペクトル (90 MHz) δ_{ppm}:

1.19(s, 3H), 1.62~2.30(m, 13H),
2.52(t, J=8Hz, 2H), 3.87~4.39(m, 2H),
4.61(s, 2H), 6.07~6.17(m, 1H),
7.20~7.53(m, 7H)

(ロ) 窒素雰囲気下、3,4-ジヒドロ-6-ベンジルオキシ

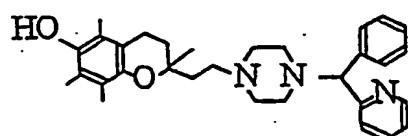
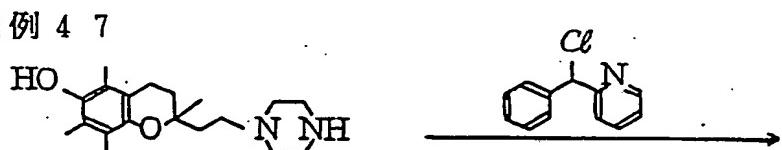
- 2 - [2 - (ピラゾール-1-イル) エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン 6.1 g (15.6 mmole) とジクロルメタン 30 ml とからなる溶液を -30 ℃ の温度に冷却した。次いで、この溶液に三塩化硼素のジクロルメタン溶液 (1 mole/l の濃度) 19.2 ml をゆっくりと滴下した。滴下終了後、混合液を室温で 2 時間攪拌したのち、反応液を水にあけ、ジクロルメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより減圧下に低沸点物を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (ピラゾール-1-イル) エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン [化合物(48)] を 3.4 g 得た。収率 72.5 %。

F D 質量スペクトル: [M]⁺ 300

¹H - N M R スペクトル (90 MHz) δ_{C_DCl₃O₂} :

1.21(s, 3H), 1.67~2.31(m, 13H),
2.57(t, J=7Hz, 2H), 4.50(t, J=7Hz, 2H),
4.79(s, 1H), 6.55(t, J=2Hz, 1H),
8.00(d, J=2Hz, 1H), 8.08(d, J=2Hz, 1H)

実施例 4 7



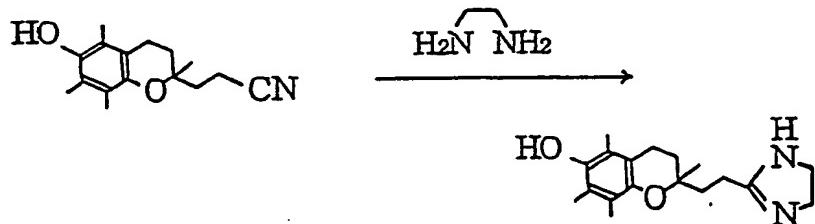
窒素雰囲気下、3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン5.0 g (15.7 mmole)、 α -(2-ピリジル)ベンジルクロリド9.6 g、トルエン100ml及びジメチルホルムアミド100mlからなる溶液を10時間加熱還流した。得られた反応液を重曹水にあけ、トルエンで抽出した。トルエン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-[4-(α -(2-ピリジル)ベンジル)ピペラジニル]エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(17))を1.7 g 得た。収率22.3%。

F D 質量スペクトル: [M]⁺ 485

¹H-NMRスペクトル (90 MHz) δ_{CDCl₃} :

1.12(s, 3H), 1.53~1.83(m, 4H),
 1.84~2.12(m, 9H), 2.22 ~2.61(m, 12H),
 3.20~3.80(br. s, 1H), 4.33(s, 1H),
 6.86~7.55(m, 8H), 8.43(d, J=5Hz, 1H)

実施例 4 8



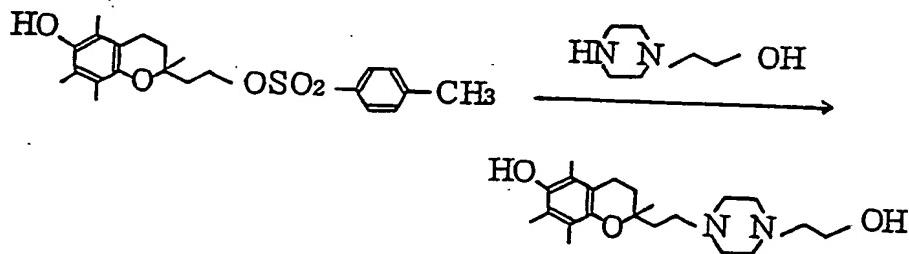
オートクレーブ中で 3-(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)プロピオニトリル 3.1 g、エチレンジアミン 1.8 g 及び塩化亜鉛 0.08 g からなる溶液を 200°C で 9 時間加熱反応した。冷却後、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにジクロルメタンから再結晶することにより、下記の物性を有する 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(イミダゾリン-2-イル)エチル)-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(49))の黄色結晶 2.5 g を得た。収率 69%。

F D 質量スペクトル: $(M + 1)^+ 303$

¹H-NMR スペクトル (90 MHz) $\delta_{\text{ppm}}^{\text{H-NMR}}$:

1.10(s, 3H), 1.59~1.78(m, 4H),
2.00(s, 6H), 2.07(s, 3H),
2.15~2.45(m, 4H), 3.44(s, 4H),
5.29(br. s, 2H)

実施例 4 9



窒素雰囲気下、トルエン 100 ml、1-ピペラジンエタノ-

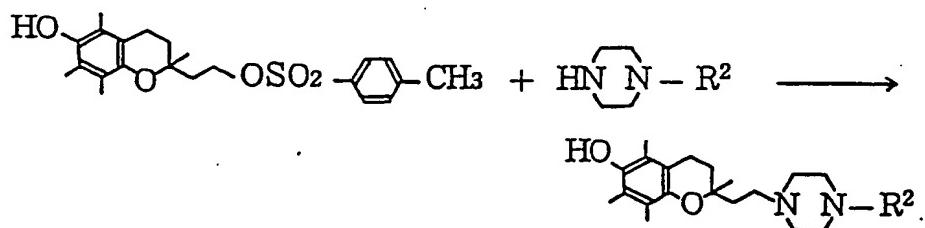
ル 2 5.0 g 及び 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン 1 2.2 g (0.038mole) からなる溶液を 8 時間加熱還流した。得られた反応液を水にあけ、トルエンで抽出した。トルエン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、これより低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-[1-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジニル)エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(9))を 6.84 g 得た。収率 49.3%。

F D 質量スペクトル: $[M + 1]^+$ 363

¹H-NMRスペクトル (90 MHz) δ_{ppm} :

1.30(s, 3H), 1.77~2.26(m, 13H),
2.50~3.30(m, 14H), 3.82(t, J=6Hz, 2H),
4.81(s, 2H)

実施例 50~62



実施例 30において 1-ベンジルビペラジン 1 0.8 g (61.4 mmole) の代わりに 1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ビ

ペラジン、1-(2,4-ジクロロベンジル)ピペラジン、1-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン、1-(4-フルオロベンジル)ピペラジン、1-(4-ブロモベンジル)ピペラジン、1-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン、1-テニルピペラジン、1-(4-シアノベンジル)ピペラジン、1-(1-ナフチルメチル)ピペラジン、1-(2-ナフチルメチル)ピペラジン、1-ニコチニルピペラジン、1-(4-ニトロベンジル)ピペラジン又は1-シンナミルピペラジンをそれぞれ6.1.4 mmole用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第12表に示す。

第12表

実施例 番号	生 成 物		
	化合物 番号	収率 (%)	F D 質量 スペクトル
5 0	(50)	3 2. 1	(M + 1) ⁺ 4 7 7
5 1	(51)	4 8. 7	(M + 1) ⁺ 4 7 7
5 2	(52)	4 5. 6	(M + 1) ⁺ 4 7 7
5 3	(53)	4 3. 2	(M + 1) ⁺ 4 2 7
5 4	(54)	4 6. 2	(M + 1) ⁺ 4 8 7 4 8 9

(第12表の続き)

5 5	(55)	5 8. 3	(M + 1) [†] 5 0 1
5 6	(56)	3 8. 1	(M + 1) [†] 4 1 5
5 7	(57)	5 3. 2	(M + 1) [†] 4 3 4
5 8	(58)	6 3. 8	(M + 1) [†] 4 5 3
5 9	(59)	6 5. 9	(M + 1) [†] 4 5 9
6 0	(60)	3 6. 5	(M + 1) [†] 4 1 0
6 1	(61)	6 1. 2	(M + 1) [†] 4 5 4
6 2	(62)	3 4. 7	(M + 1) [†] 4 3 5

実施例 6 3 ~ 6 8

実施例 3 7において塩化ベンゾイル 2.02 g (1.4.4 mmole) の代わりに 2-ナフトイルクロリド、4-シアノベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、4-ジメチルアミノベンゾイルクロリド、1-ナフチルクロリド又は 2-テノイルクロリドをそれぞれ 1.4.4 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第13表に示す。

第 1 3 表

実施例 番号	生 成 物		
化合物 番号	収率 (%)	¹ H-NMRスペクトル (90MHz) δ ppm	FD 質量 スペクトル
6 3 (63)	7 2.3	1.10(s, 3H), 1.55~2.70(m, 21H), 3.27~3.76(m, 4H), 4.63(s, 1H), 7.28~7.87(m, 7H)	(M) ⁺ 472
6 4 (64)	9 1.1	1.11(s, 3H), 1.50~2.65(m, 21H), 2.98~3.30(m, 4H), 4.45(s, 1H), 7.36(d, J=8Hz, 2H), 7.60(d, J=8Hz, 2H)	(M) ⁺ 447
6 5 (65)	5 7.5	1.12(s, 3H), 1.50~2.62(m, 21H), 3.02~3.84(m, 41H), 4.48(s, 1H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.57(d, J=8Hz, 2H)	(M) ⁺ 490

(第 13 表の続き)

6 6	(67)	4 9. 2	1.20(s, 3H), 1.55~2.67(m, 21H), 2.92(s, 6H), 3.45~3.70(m, 4H), 4.20~5.20(br. s, 1H), 6.61(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H)	(M) 465
6 7	(68)	0 7. 0	1.19(s, 3H), 1.47~2.66(m, 21H), 3.03~3.25(m, 2H), 3.76~4.00(m, 2H), 4.20(s, 1H), 7.33~7.91(m, 7H)	(M) 472
6 8	(69)	2 9. 7	1.13(s, 3H), 1.56~2.67(m, 21H), 3.56~3.86(m, 4H), 4.91(s, 1H), 6.89~7.44(m, 3H)	(M) 428

実施例 69 ~ 71

実施例 16において α - (4-クロロフェニル) ベンジルクロリド 4.23 g (16.7 mmole) の代わりにフェネチルクロリド、3-クロロベンジルクロリド又は 2-クロロベンジルクロリド

をそれぞれ 1.6.7 mmole 用いた以外は同様にして反応及び分離操作を行うことにより、それぞれ対応する 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体を得た。それぞれの生成物の収率及び物性値を第 14 表に示す。

第 14 表

生 成 物				
実施例				
番号	化合物	収率	¹H-NMRスペクトル (90MHz) δ _{CDCls}	F D 質量
		(%)		スペクトル
6 9	(66)	2 1. 1	1.13(s, 3H), 1.53~1.81(m, 1H), 1.90~2.10(m, 9H), 2.25~2.64(m, 12H), 3.40(s, 2H), 4.63~5.36(br. s, 1H), 7.22(s, 5H)	(M) ⁺ 422
7 0	(70)	7 2. 1	—	(M) ⁺ 442
7 1	(71)	8 5. 6	1.20(s, 3H), 1.60~2.20(m, 15H), 2.56(t, J=6Hz, 2H), 3.68(m, 8H), 4.56(s, 2H), 4.73(s, 1H), 7.29~7.93(m, 4H)	(M) ⁺ 442

次に、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(Ⅰ)のうち3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-[(1-(1H-イミダゾリル))エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン(化合物(30))を活性成分とした製剤例を示す。

実施例7-2 カプセル剤

化合物(30)	20 g
微結晶セルローズ	65 g
トウモロコシデンプン	20 g
乳糖	22 g
ポリビニルピロリドン	3 g
全量	130 g.

上記成分を常法により顆粒化したのち、ゼチル硬カプセル1,000カプセルに充填した。1カプセル中に化合物(30)20 mgを含有する。

実施例7-3 散剤

化合物(30)	50 g
微結晶セルローズ	400 g
トウモロコシデンプン	550 g
全量	1,000 g

化合物(30)をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルローズに吸着させたのち、乾燥した。これをトウモロコシデンプンと混合し、常法により散剤として、化合物(30)の20倍散剤を調製した。

実施例 7-4 錠剤

化合物(30)	1 0 g
トウモロコシデンプン	1 0 g
乳 糖	2 0 g
カルボキシメチルセルローズカルシウム	1 0 g
微結晶セルロース	3 5 g
ポリビニルピロリドン	5 g
タルク	1 0 g
全 量	1 0 0 g

化合物(30)をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルローズに吸着させたのち、乾燥した。これにトウモロコシデンプン、乳糖、カルボキシメチルセルローズカルシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これを滑沢剤としてタルクを加えて混合したのち、1錠100mgの錠剤に打錠した。1錠中には化合物(30)10mgを含有する。

実施例 7-5 注射剤

化合物(30)	1 0 g
可溶化剤Nikkol HCO-60(日光ケミカル社製品名)	3 7 g
ゴマ油	2 g
塩化ナトリウム	9 g
プロピレングリコール	4 0 g
リン酸緩衝液(0.1M, pH 6.0)	1 0 0 g

蒸留水 全 量 1, 0 0 0 g

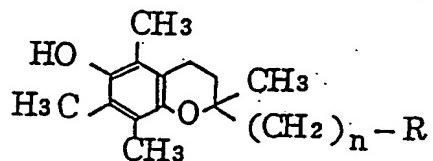
化合物(30)、Nikkol HCO-60、ゴマ油及び半量のプロピレングリコールを混合して約80℃で加温溶解し、これにリン酸緩衝液及び塩化ナトリウムとプロピレングリコールを予め溶解した蒸留水を約80℃に加温して加え、全量1,000mlの水溶液とした。この水溶液を2mlのアンプルに分注して密閉したのち、加温滅菌した。

1管中、化合物(30) 2.0mgを含有する。

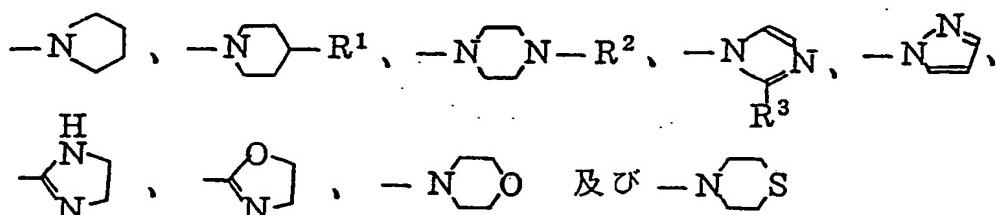
本発明によれば、医薬として有用な新規な3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)が提供される。3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)は、前記の試験の結果から明らかなとおり、5-リドキシゲナーゼの作用を著明に阻害することができ、従って5-リボキシゲナーゼの作用によって生成されるアレルギー発症因子であるLTCA₄、LTD₄などのロイコトリエニン類の産生を効果的に抑制することができる。また3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体類(I)は抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、脂質過酸化防止作用、血小板凝集抑制作用をも併せ有する。

請求の範囲

1. 一般式



(式中、nは1、2又は3の整数を表わし、Rは



から成る群から選ばれる含窒素複素環基を表わし、ここでR¹及びR²はそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリール基若しくはアシル基を表わし、R³は水素原子又はアルキル基を表わす)

で示される3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

2. Rが--R¹、-N-R²又は-R³である請求の範囲第1項記載の3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

3. 次の(1)～(71)の化合物から選ばれる請求の範囲第1項記載の3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体又はその薬理

学的に許容される塩。

- (1) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(1-ビロリジニル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (2) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-モルホリノエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (3) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-チオモルホリノエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (4) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(3-チオモルホリノプロビル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (5) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-ベンジルピペリジノ)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (6) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(3-(4-ベンジルピペリジノ)プロビル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (7) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-メチルピペリジノ)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (8) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(1-(4-メチルピペラジニル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン

- 70 -

- (9) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル])エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (10) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-(4-ベンジルピペラジニル))エチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (11) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(1-(4-ベンジルピペラジニル))プロピル]-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (12) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(1-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル])エチル]-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (13) 3, 4-ジヒドロ-2-[3-(1-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル])プロピル]-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (14) 2-[2-(1-[4-(α -(4-クロロフェニル)ベンジル)ピペラジニル])エチル]-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (15) 2-[3-(1-[4-(α -(4-クロロフェニル)ベンジル)ピペラジニル])プロピル]-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (16) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-[4-(α -(4-メトキシフェニル)ベンジル)ピペラジニ

ル)) エチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(17) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 - (4 - (α - (2 - ピリジル) ベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(18) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - (1 - (4 - (α - (2 - ピリジル) ベンジル) ピペラジニル)) プロピル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(19) 2 - (2 - (1 - (4 - (α - (4 - プロモフェニル) ベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(20) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2 H - ベンゾピラン

(21) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (3 - (1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル)) プロピル) - 2 H - ベンゾピラン

(22) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - (4 - (2, 3, 4 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2 H - ベンゾピラン

- (23) 2 - (2 - (1 - (4 - ベンゾイルピペラジニル)) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (24) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) ピペラジニル)) エチル) - 2 H - ベンゾピラン
- (25) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - (3 - (1 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) ピペラジニル)) プロピル) - 2 H - ベンゾピラン
- (26) 2 - (2 - (1 - (4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (27) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 - (4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (28) 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (2 - (1 - (4 - (α - (4 - フルオロフェニル) ベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (29) 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (2 - (1 - (4 - (4 - ジメチルアミノベンジル) ピペラジニル)) エチル) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (30) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -

- (1 H - イミダゾリル)] エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラ
メチル - 2 H - ベンゾピラン
- (31) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (1 -
(1 H - イミダゾリル)] プロピル] - 2, 5, 7, 8 - テト
ラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (32) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ピペリ
ジノエチル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾ
ピラン
- (33) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -
ピペラジニル) エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2
H - ベンゾピラン
- (34) 2 - [2 - (1 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) ピペ
ラジニル)] エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ
- 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (35) 2 - [3 - (1 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) ピペ
ラジニル)] プロピル] - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ
- 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (36) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (1 -
(4 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジニル)] エチル]
- 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン
- (37) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 -
フェニルピペリジノ) エチル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチ
ル - 2 H - ベンゾピラン
- (38) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 -
(4 - メトキシフェニル) ピペリジノ) エチル] - 2, 5, 7,

8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(39) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -
(4 - フェニルピペラジニル)) エチル) - 2, 5, 7, 8 -
テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(40) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (1 -
(4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジニル)) エチル) -
2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(41) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (2 -
ウンデシルイミダゾール - 1 - イル) エチル) - 2, 5, 7,
8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(42) 2 - (2 - (4 - シンナモイルピペラジン - 1 - イル)
エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7,
8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(43) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (4 -
(4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(44) 3, 4 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (4 -
フェニルアセチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2, 5,
7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(45) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (4 -
ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2, 5, 7,
8 - テトラメチル - 2 H - ベンゾピラン

(46) 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (1 - イミダ
ゾリル) メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - ベン
ゾピラン

- (47) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(オキサゾリン-2-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (48) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (49) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(イミダゾリン-2-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (50) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベシゾピラン
- (51) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(2, 4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (52) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(3, 4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (53) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (54) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(4-プロモベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン

- 76 -

- (55) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (56) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-テニルピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (57) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (58) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(1-ナフチルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (59) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(2-ナフチルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (60) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-ニコチニルピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (61) 3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(4-(4-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (62) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-シンナミルピペラジン-1-イル)エチル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (63) 3, 4-ジヒドロ-2-(2-(4-(2-ナフトイル)

- ピペラジン-1-イル]エチル) - 6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (64) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(4-シアノベン
ゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-
2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (65) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(4-トリフルオ
ロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-
ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピ
ラン
- (66) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(2-フェニルエ
チル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2,
5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (67) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(4-ジメチルア
ミノベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒド
ロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (68) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(1-ナフトイル)
ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (69) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-テノイルピペラジ
ン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-
テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (70) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(3-クロロベン
ジル)ピペラジン-1-イル)エチル) - 6-ヒドロキシ-2,
5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン
- (71) 3, 4-ジヒドロ-2-[2-(4-(2-クロロベン

ジル) ピペラジン-1-イル] エチル]-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン

4. 治療上有効な量の請求の範囲第1項記載の化合物の少なくとも一種と医薬上許容される添加剤とからなる医薬組成物。

5. 医薬用途が5-リボキシゲナーゼ作用、アレルギー作用、ヒスタミン作用、脂質過酸化作用及び血小板凝集作用のうちの少なくとも一種に起因する疾病である請求の範囲第4項記載の医薬組成物。

6. 医薬用途が気管支喘息、アレルギー性疾患、免疫性疾患、炎症性疾患、乾癬、脳血管障害、虚血性心疾患及び血栓症から選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第4項記載の医薬組成物。

7. 治療上有効な量の請求の範囲第1項記載の化合物の少なくとも一種を投与することよりなる5-リボキシゲナーゼ作用、アレルギー作用、ヒスタミン作用、脂質過酸化作用及び血小板凝集作用のうちの少なくとも一種に起因する疾病を治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP87/00106

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl⁴ C07D311/72

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D311/72, A61K31/355
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	JP, A, 57-146767 (E.R. Squibb & Sons, Inc.) 10 September 1982 (10. 09. 82) & US, A, 431270 & DE, Al, 3202972	1-7

* Special categories of cited documents: ¹⁶

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ⁹

May 18, 1987 (18. 05. 87)

Date of Mailing of this International Search Report ⁹

May 25, 1987 (25. 05. 87)

International Searching Authority ¹

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer ²⁰

国際調査報告

国際出願番号PC /JP 87/ 00106

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC) Int. Cl.
C 07 D 31 1/72

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	C 07 D 31 1/72, A 61 K 31/355

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 57-146767 (イー・アール・スクイブ・ アンド・サンズ・インコーポレイテッド) 10. 9月. 1982 (10. 09. 82) & US, A, 431270 & DE, A1, 3202972	1-7

※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の
 日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出
 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解
 のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新
 規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の
 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進
 歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認証

国際調査を完了した日 18. 05. 87	国際調査報告の発送日 25.05.87
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 吉 村 康 男